

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

1961
Vorgelegt von
Inge Seng
aus Berlin



Dekan: Prof. Dr. G. Hegemann

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 1961

GASTROENTEROLOGIA

International Review of Gastroenterology - Revue internationale de Gastro-
entérologie - Internationale Zeitschrift für Gastroenterologie

Redactores: N. HENNING - TH. C. HUNT - B. IHRE - W. LÖFFLER

Secretarii: M. DEMOLE - H. KAPP - L. NORPOTH

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Separatum Vol. 93, No. 4 (1960)

Printed in Switzerland

Schmid, E.; Seng, I.; Henning, N. und Heinkel, K.: Gastroenterologia 93: 235-255 (1960)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane

Ergebnisse biologischer Blutanalysen sowie klinischer und
biopsisch-morphologischer Untersuchungen*

Von E. SCHMID, I. SENG**, N. HENNING und K. HEINKEL

Der Wirkstoff Enteramin aus der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes konnte 1951 von *Erspamer und Asero* mit 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat bzw. Serotonin, der von *Rapport* und Mitarbeitern isolierten vasokonstriktorischen Substanz des Serum, identifiziert werden [25, 29, 67, 68]. Da dieses biogene Amin, abgesehen vom Zentralnervensystem, anscheinend selektiv in den enterochromaffinen Zellen der Mucosa entsteht [19, 20, 26, 27, 29a, 30, 33], sind vor allem seine gastrointestinalen pharmakologischen Effekte von Interesse. An isolierten Darmsegmenten führt 5-Hydroxytryptamin zur Kontraktion und setzt die Reizschwelle für den peristaltischen Reflex herab; es stimuliert ferner die Motilität des intakten Dünndarms und ver-

* Teilergebnisse wurden auf der 20. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Kassel, 14.-17. 10. 59, vorgetragen.

** D 29.

mindert die Magenazidität [6, 8, 9, 17, 37, 38, 40, 61, 64, 69, 79, 91, 92]. Beim Menschen werden die Kontraktionen von Magen und Colon, im Gegensatz zum Dünndarm, gehemmt [69]. Die Serotonin-Vorstufe 5-Hydroxytryptophan geht im Organismus in das biologisch wirksame Amin über. Dosen der Aminosäure, die ohne Einfluß auf Kreislauf und Atmung sind, lösen am Magen-Darm-Kanal gleiche pharmakologische Effekte aus wie 5-Hydroxytryptamin, halten aber länger an [75]. Die Annahme, daß Serotonin als Gewebshormon im Magen und Darm physiologische Bedeutung besitzt, liegt daher nahe.

Gastro-intestinale Symptome, wie Darmkoliken und Durchfälle, stehen beim sogenannten Carcinoid-Syndrom, d. h. beim metastasierenden Tumor der enterochromaffinen Zellen, im Vordergrund. Bei dieser Erkrankung ist der Serotoninstoffwechsel gesteigert; es finden sich erhöhte Konzentrationen desamins im Tumorgewebe und im Blut sowie eine vermehrte Ausscheidung des Abbauprodukts 5-Hydroxyindoleessigsäure im Harn [59, 77, 78, 82; s. auch Übersichtsarbeiten: 26, 28, 31, 55, 57, 60, 62, 66, 84, 86]. Außer Einzelbeobachtungen [2, 4, 5, 7, 24, 26, 37] liegen bei anderen gastroenterologischen Erkrankungen keine systematischen Untersuchungen über den Serotonin-Stoffwechsel vor. In der vorliegenden Arbeit sollen unsere Ergebnisse über die Serotoninkonzentration des Blutes bei verschiedenen Magen-Darm- und Leber-Erkrankungen mitgeteilt werden.

Methodik. Die oxytokische Wirkung von Acetonextrakten aus Vollblut wurde am isolierten, Östrogen-sensibilisierten Rattenuterus mit den kontrahierenden Effekten bekannter Serotoninmengen* verglichen (Technik s. 10, 34, 72; Abb. 1 A u. B). Adrenalin- bzw. Noradrenalin-Konzentrationen im Bereich der physiologischen Blutspiegel hemmten nicht die Kontraktionen. Atropinzusatz zur Badlösung (10^{-7}) unterdrückte die Wirkung eventuell vorhandener cholinergischer Substanzen ohne Beeinflussung des Serotonineffektes. Zum Ausschluß anderer Stoffe mit erregender Wirkung auf die glatte Muskulatur des Rattenuterus erfolgte jeweils abschließend ein Blockadeversuch mit d-Lysergsäure-diaethylamid* oder seinem in 2-Stellung bromierten Derivat BOL 148* [13, 32, 34]. Die biologische Serotoninbestimmung konnte so als spezifische Technik zur Erfassung von 5-Hydroxytryptamin angesehen werden. Der mittlere Fehler lag nach Kontrollversuchen bei $\pm 10\%$. Die Blutplättchen wurden nach Fonio gezählt. Sämtliche Serotonin-Konzentrationen im Blut sind nicht nur als Absolutwerte in $\mu\text{g/ml}$, sondern auch auf 10^8 Thrombozyten umgerechnet wiedergegeben.

Untersuchungsmaterial. Die Auswertung unseres Materials von mehr als 350 Bestimmungen des 5-Hydroxytryptamin-Gehalts im Blut erfolgte bei genügendem

* Für die freundliche Überlassung von Versuchssubstanzen sind wir der Deutschen Hoffmann-La Roche AG., Grenzach/Baden, und der Sandoz AG., Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

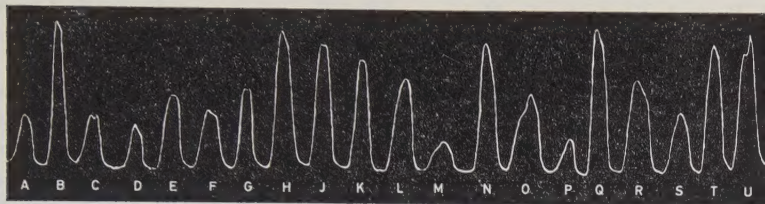


Abb. 1. A. Serotonin-Bestimmung am isolierten Rattenuterus, Prot. Nr. 89. A, B, C, D... Kontraktionen nach Gabe von 0,15 und 0,25 ml der Serotonin-Standardlösung (10^{-7}) bzw. von 0,2 und 0,3 ml des 1:3 verdünnten Azeton-Extraktes aus Vollblut.

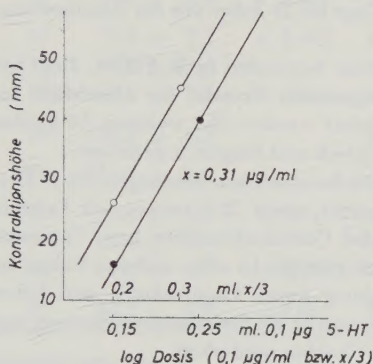


Abb. 1. B. Dosis-Wirkungs-Kurven der Standardlösung ●—● und des verdünnten Azetonextraktes ○—○.

Umfang der Einzelgruppen nach statistischen Prüfmethode. Bedeutsamere Befunde bei kleinerer Fallzahl werden als Kasuistik mitgeteilt.

1. Eine Gruppe von 90 *klinisch Magengesunden* (Krankenhauspatienten und Studenten) im Alter von 20 bis 80 Jahren gibt die Durchschnittsverteilung eines größeren Kollektivs wieder. Ausgeschlossen wurden Fälle mit Blutkrankheiten, Nierenleiden, primär-chronischer Polyarthrit oder malignen Tumoren in fortgeschrittenen Stadien, da nach früheren Untersuchungen die Blutserotoninwerte hier häufig erniedrigt sind [35, 63, 70, 72, 74, 88, 95]. Im übrigen entsprach die Zusammensetzung dieser Gruppe nach Alter, Geschlecht und klinischen Diagnosen einer Zufallsverteilung.

2. Die Diagnose *Gastritis* wurde ausschließlich morphologisch-biopsisch gestellt (80 Fälle). Die Gewebeprobe wurde mit der Saugbiopsie nach *Henning* und *Heinkel* [43, 45, 48, 50] entnommen. Die histologische Aufarbeitung erfolgte in speziellem Paraffinschnitt-Verfahren mit Färbung nach *v. Gieson*, *Giemsa* und mit Haematoxylin-Eosin [42]. Die Gruppe der Gastritiskranken enthält auch Fälle der übrigen Teilgruppen. Die Auswertung berücksichtigte jedoch die Neben- oder Hauptdiagnose bei den einzelnen Patienten.

3. *Peptische Geschwüre des Magens und Zwölffingerdarms* wurden bei 38 Kranken (18mal *Ulcus ventriculi*, 20mal *Ulcus duodeni*) röntgenologisch und/oder gastrokopisch diagnostiziert.

4. Bei 18 Probanden war die Diagnose *Magencarcinom* durch klinische, röntgenologische, endoskopische und cytologische Untersuchung gestellt worden. Teilweise erfolgte die Kontrolle morphologisch nach ausgeführter Operation. Ergänzend wurde die Serotoninbestimmung bei je einem Fall von Oesophagus-, Dünndarm- und Pankreascarcinom sowie 2 Kranken mit Gallenblasencarcinom und 3 Patienten mit Malignom des Rectum durchgeführt.

5. Von 67 *Magenoperationen* lag 62mal ein Zustand nach Billroth II und zweimal nach Billroth I vor. In 3 Fällen war eine totale Exstirpation des Magens ausgeführt worden. In 59 Fällen lag ursprünglich ein chronisches Ulcusleiden, 6mal ein Carcinom und je einmal ein Polyp bzw. ein Neurinom des Magens vor. Der chirurgische Eingriff war 10 Tage bis 34 Jahre vor der Bestimmung der 5-Hydroxytryptamin-Werte erfolgt.

6. *Chronische Diarrhoen* bestanden in 26 Fällen, 3mal im Zustand nach Dünndarmresektion. Eine organische Ursache der Durchfälle konnte bei den übrigen Kranken nicht objektiviert werden. Bei weiteren 19 Patienten war die Diagnose *Colitis ulcerosa* endoskopisch und biopsisch gesichert.

7. Schließlich erfolgten Serotoninbestimmungen bei 17 Probanden mit *akuter* und 12 mit *chronischer Hepatitis* sowie 32 Kranken mit *Lebercirrhose* und zwei Fällen von *Verschluß-Ikterus* bei Choledochus-Stein bzw. Carcinom. Die Diagnose akute Hepatitis wurde klinisch gestellt. In allen anderen Fällen beruhte sie auf der morphologischen Untersuchung durch Laparoskopie und Leberbiopsie bzw. Laparotomie. Bei 15 Patienten wurde die Serotoninbestimmung nach 1- bis 3wöchiger Behandlung mit Glukokortikoiden wiederholt.

Ergebnisse

Der Serotoningehalt von Blut und Thrombozyten lag bei der Vergleichsgruppe zwischen 50 und 270 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 25 und 270 $\mu\text{g}/10^8$ Blutplättchen (Abb. 2). Die Mittelwerte betrugen 112 $\mu\text{g/ml}$ Blut bzw. 72 $\mu\text{g}/10^8$ Thrombozyten (Tab. I). Eine Abhängigkeit der 5-Hydroxytryptamin-Werte von Geschlecht und Alter der Probanden ließ sich bei statistischer Auswertung einzelner Untergruppen nicht nachweisen.

Die Diagnose einer Gastritis ist nach neueren Erkenntnissen nur morphologisch zu stellen [40, 43, 47, 50]. Da die biopsische Gewebentnahme mit der Saugprobeexzision gefahrlos und wenig belastend ist, konnten über die Häufigkeit dieser Erkrankung größere Untersuchungsreihen durchgeführt werden. Klinisch magengesunde Krankenhauspatienten zeigten in über 50 % Alterationen der Mucosa im Sinne der chronischen Entzündung mit und ohne Atrophie [40, 47, 51]. Morphologisch Magengesunde sind daher nur durch Anwendung dieser Untersuchung zu erfassen.

TABELLE I

Blut- und Thrombozyten-Serotoningehalt in Abhängigkeit von verschiedenen gastroenterologischen Krankheiten

	Zahl der Fälle	Serotonin m μ g/ml	P*	Serotonin m μ g/10 ⁸ Thromb.	P*
Vergleichsgruppe	90	111,7 $\pm$ 4,8**		71,6 $\pm$ 4,1**	
Ulcus pepticum	38	122,0 $\pm$ 7,5		70,7 $\pm$ 3,8	
Ulcus ventr.	18	116,4 $\pm$ 11,0		70,4 $\pm$ 4,7	
Ulcus duod.	20	127,0 $\pm$ 8,1		71,0 $\pm$ 4,5	
Carcinome	25	76,3 $\pm$ 6,9	< 0,001	53,0 $\pm$ 4,3	< 0,01
Magenresektion	67	72,9 $\pm$ 7,2	< 0,001	41,8 $\pm$ 4,2	< 0,001
Intervall (unter 2 J.	17	97,9 $\pm$ 17,6		58,7 $\pm$ 12,2	
nach Op. (über 2 J.	50	64,4 $\pm$ 7,0	< 0,001	32,0 $\pm$ 4,4	< 0,001
Chron. Diarrhoen	26	128,2 $\pm$ 8,3		78,3 $\pm$ 5,9	
Colitis ulcerosa	19	124,6 $\pm$ 9,3		79,5 $\pm$ 8,4	
Hepatitis	29	86,4 $\pm$ 6,2	< 0,01	60,4 $\pm$ 4,5	
akute H.	17	93,4 $\pm$ 8,6		65,0 $\pm$ 4,1	
chron. H.	12	74,9 $\pm$ 4,5	< 0,01	53,8 $\pm$ 7,1	
Cirrhose	31	44,7 $\pm$ 2,9	< 0,001	35,3 $\pm$ 3,1	< 0,001

* Signifikanz gegen Vergleichsgruppe

** mittlere Streuung des Mittelwertes

Tabelle II gibt die Blut- und Thrombozyten-Serotoninwerte bei Fällen mit normaler Magenschleimhaut und morphologisch diagnostizierter Gastritis wieder. Für die Beantwortung der Frage, ob die Gastritis allein den Serotoningehalt des Blutes beeinflusst, mußte das Gesamtmaterial bereinigt werden. Es wurden dabei Patienten mit Blutkrankheiten sowie Fälle der nachfolgenden Gruppen herausgenommen, bei denen sich eine statistisch gesicherte Reduktion der mittleren 5-Hydroxytryptamin-Blutspiegel nachweisen ließ. Während im gesamten Krankengut 3, 9 bzw. 3 Fälle in den einzelnen Hauptgruppen eine Verminderung der Blutserotonin-Konzentration unter 50 m μ g/ml, d. h. der unteren Grenze der Vergleichsgruppe zeigten, entfielen diese Abweichungen beim bereinigten Kollektiv. Die Mittelwerte näherten sich nun denen der Vergleichsgruppe. Patienten mit normaler Magenschleimhaut, Oberflächenentzündung und atrophischer Gastritis zeigten weitgehende Übereinstimmung der Durchschnittswerte und der Streuungen (Tab. II).

TABELLE II

Blut- und Thrombozyten-Serotoningehalt in Abhängigkeit vom morphologischen Zustand der Magenschleimhaut

Diagnose	Zahl der Fälle	Serotonin		Bereinigte Zahl der Fälle*	Serotonin	
		m μ g/ml	m μ g/10 ^s Th.		m μ g/ml	m μ g/10 ^s Th.
Normale Schleimhaut	20	95,4 $\pm$ 7,4	54,9 $\pm$ 4,0	17	104,7 $\pm$ 10,7	60,2 $\pm$ 7,7
Oberfl.-Gastritis	29	90,1 $\pm$ 10,2	49,6 $\pm$ 5,9	20	113,2 $\pm$ 10,9	63,6 $\pm$ 6,3
Atroph.-Gastritis	31	98,6 $\pm$ 8,2	62,9 $\pm$ 5,7	28	108,1 $\pm$ 7,3	69,8 $\pm$ 5,1
beginnende Atr.	8	111	71			
ausgeprägte Atr.	23	94	61	20	103	67
Becherzellmetaplasie	13	115	67			
Umbau gastritis	7	116	83			
Atr. mit akutem entzündl. Schub	7	122	65			
Deck-Epithel: normal	22	104,2 $\pm$ 6,9	61,1 $\pm$ 3,1	20	111,1 $\pm$ 5,1	62,5 $\pm$ 1,2
mäßig verändert	25	84,7 $\pm$ 9,0	48,6 $\pm$ 6,1	20	97,3 $\pm$ 8,9	55,4 $\pm$ 4,3
stark alteriert	27	99,7 $\pm$ 11,2	60,4 $\pm$ 6,5	21	118,4 $\pm$ 11,1	68,9 $\pm$ 6,7

* Ohne Fälle mit Blutkrankheiten, Lebereirrhose oder Resektions-Magen.

Bei der Beurteilung der Gesamtstruktur der Magenschleimhaut mit den vorher genannten Diagnosen bleibt die Möglichkeit offen, daß zwischen den Veränderungen einzelner Gewebeanteile der Mucosa und den 5-Hydroxytryptaminwerten Korrelationen bestehen. Tabelle II enthält daher auch eine Aufschlüsselung hinsichtlich Deckepithelveränderungen, Becherzellmetaplasie, Umbaugastritis und akuten Entzündungszeichen. Signifikante Unterschiede der Serotoninwerte von Blut und Thrombozyten wurden bei dieser Analyse ebenfalls vermißt. Die Mittelwerte entsprachen in enger Korrelation dem Gesamtkollektiv und der Vergleichsgruppe, so daß auch bei größerer Fallzahl keine Differenzen zu erwarten sind.

Bei Ulcuskranken lagen die Einzel- und Mittelwerte des Blut- und Thrombozyten-Serotonin im Bereich der Norm (Abb. 2, Tab. I). Zwischen Patienten mit Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bestanden hinsichtlich der 5-Hydroxytryptamin-Werte keine Unterschiede (Tab. I). Ein Fall mit Ulcus pepticum jejuni nach Magenresektion zeigte gleichfalls keine Besonderheiten. Die Aussage, daß das peptische Ulcusleiden nicht mit Störungen des Serotoninstoffwechsels gekoppelt ist, wird gestützt durch die Feststellung, daß die Gastritis ohne Einfluß auf die Blutserotoninspiegel ist. Diese Möglichkeit mußte erwogen werden, da bei Fällen von Ulcus duodeni häufiger als beim Ulcus ventriculi und anderen Magenkrankheiten eine morphologisch normale Fundusschleimhaut gefunden wird, während beim Ulcus ventriculi sich in 33 % der Fälle eine begleitende atrophische Gastritis nachweisen läßt [44, 49].

Von 25 Patienten mit Carcinomen des Magen-Darm-Traktes lag der Serotoningehalt des Blutes in 6 Fällen unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs. Bei 2 dieser 6 Kranken bestand eine Thrombozytopenie von weniger als 50 000 Blutplättchen/cmm. Hochnormale Blutserotoninwerte fanden sich bei Carcinompatienten dagegen nur in 4 von 25 Fällen. Die mittlere 5-Hydroxytryptamin-Konzentration im Blut und in den Thrombozyten war bei diesem Kollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (Tab. I). Der oben geführte Ausschluß einer ursächlichen Bedeutung der Gastritis beim Zustandekommen erniedrigter Blutserotoninspiegel war besonders für die Gruppe der Kranken mit Magencarcinom wichtig, da die Mucosa hier schwerste diffuse Veränderungen zeigt [41].

Über den ungewöhnlichen Befund einer Erhöhung des Blutserotoningehalts bei einem weiteren Fall von metastasierendem Gallenblasencarcinom haben wir an anderer Stelle berichtet [73].

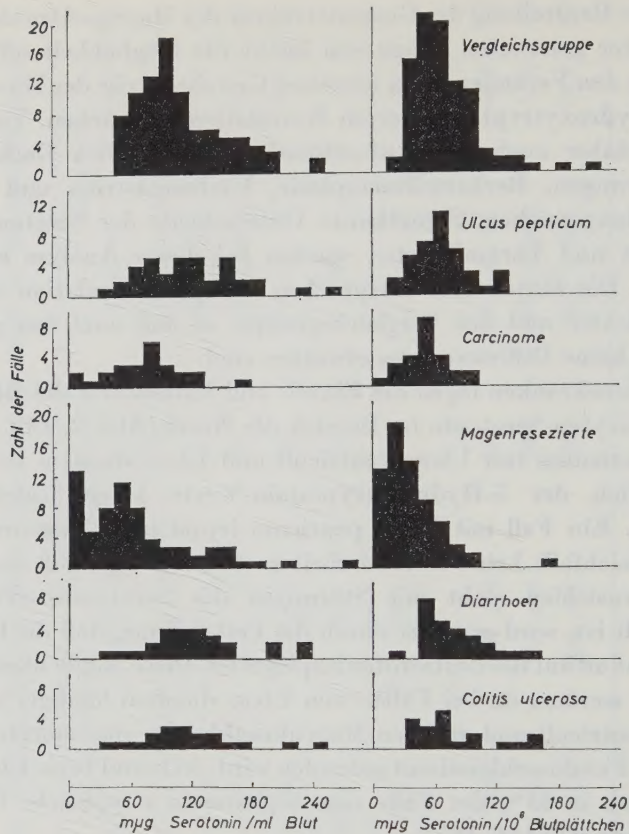


Abb. 2. Serotonin-Gehalt von Blut und Thrombozyten ($\mu\text{g}/\text{ml}$ bzw. $\mu\text{g}/10^8$ Blutplättchen) bei einem Vergleichskollektiv sowie Patienten mit Ulcus pepticum, Carcinom des Verdauungstraktes, nach Magenresektion, bzw. mit chronischen Diarrhoen oder Colitis ulcerosa.

Von 67 Patienten mit Magenresektion wiesen 29 Serotoninwerte auf, die unterhalb der unteren Grenze der Kontrollgruppe ($50 \mu\text{g}/\text{ml}$) lagen (Abb. 2)*. 14 der Probanden, darunter einer mit Exstirpation des Magens, hatten dagegen Blutspiegel, die den Mittelwert der Vergleichsgruppe überschritten. Bei statistischer Auswertung fanden wir bei den Magenoperierten eine im Vergleich zur Norm signifikante Verminderung des Serotoninkonzentration im Blut und in den Blutplättchen (Tab. I).

* Ein Teil dieser Ergebnisse wurde in einer vorläufigen Mitteilung (E. Schmid, H. Kinzleier und I. Seng, *Experientia* 15: 230 [1959]) publiziert.

Gliedert man das Untersuchungsmaterial nach der Dauer des postoperativen Intervalls auf, so finden sich reduzierte 5-Hydroxytryptaminkonzentrationen seltener, wenn der Eingriff weniger als 2 Jahre zurücklag, und häufiger bei längerem Zeitabstand zwischen Operation und Blutuntersuchung (Tab. I und III). Die Unterschiede konnten bei den relativ kleinen Untergruppen noch nicht statistisch gesichert werden. 4 Fälle wurden vor sowie 10 Tage bis 3 Monate nach der Resektion untersucht. Es kam 2mal zu einem Abfall der Aminkonzentration im Blut, jedoch wurde der Normalbereich nicht unterschritten.

TABELLE III

*Blutserotoningehalt bei Magenresezierten
unter Berücksichtigung der Komplikationen*

	Zahl der Fälle	Blutserotoningehalt unter über 50 µg/ml	
Magenresezierte, gesamt	67	29	38
Postoperat. Intervall: unter 2 J.	17	6	11
mehr als 2 J.	50	23	27
Leberfunktion: normal	39	14* **	37
pathol.	16	14*	2
Dumping-Syndrom	17	8	9
Diarrhöen	12	5	7

enthält: * 1 Perniciosakranken

 ** 2 Patienten mit metastasierendem Magencarcinom

Magenresezierte Patienten mit Beschwerden im Sinne eines Dumping-Syndroms oder chronischen Durchfällen hatten in gleicher Häufigkeit wie die Gesamtgruppe erniedrigte Blutserotoninwerte. Die Nahrungsausnutzung war bei 25 dieser Probanden geprüft worden. Bei 9 von 13 Fällen mit erniedrigten Serotoninspiegeln bestand eine Mikrosteatorrhoe nach Fettbelastung. Der positive Fettnachweis im Stuhl gelang bei 12 Patienten mit normalen oder noch normalen 5-Hydroxytryptamin-Werten nur 3mal. Einzelne Brennwert-Kontrollen der Stühle nach Probekost bestätigten diese Befunde**. Eine perniciose Anaemie, die nach früheren Untersuchungen regelmäßig mit

** Die Stuhlk calorimetrien wurden von H. Kinzlmeier und F. Wolf durchgeführt (vgl. 54, 94).

verminderten Blutserotonin-Konzentrationen einhergeht [35, 72, 74], lag in 2 Fällen vor. Schließlich wiesen Magenresezierte mit einem verminderten Blutserotoningehalt gehäuft Veränderungen der Leberfunktionsproben (Serumlabilitäts-Reaktionen, Pherogramm, Galaktose- und Bromsulphaleinprobe) auf (Tab. III), so daß Beziehungen zu den unten besprochenen Gruppen «Hepatitis» und «Lebercirrhose» zu bestehen schienen. Die Schleimhaut des Restmagens war in unserem Krankengut nicht einheitlich verändert. Bei 5 von 10 bioptisch untersuchten Fällen fand sich eine atrophische Gastritis, 4mal sahen wir extrem weite Grübchen und papilläre Ausziehungen des Deckepithels bei einer Verminderung des Stratum proprium. Die Bedeutung dieser morphologischen Veränderungen und die Häufigkeit allgemeiner gastritischer Zeichen ist zahlenmäßig nach bioptischen Untersuchungen noch nicht genügend bekannt. Für den 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsel scheinen die Schleimhautveränderungen im Restmagen gegenüber anderen Faktoren unbedeutend zu sein.

Sowohl bei Kranken mit Colitis ulcerosa wie auch bei Probanden mit chronischen Diarrhoen – einschließlich 8 Fällen mit beschleunigter Dünndarmpassage und Durchfällen – war der Blut- und Thrombozyten-Serotoningehalt im Bereich der Norm (Abb. 2, Tab. I). Die einzige Ausnahme betraf einen Patienten mit M. Hodgkin und Verdacht auf Amyloidose, bei dem ein Wert von 40 μg Serotonin/ml Blut gefunden wurde. Bei 3 Kranken mit chronischer Diarrhoe und gleichzeitiger anfallsweise auftretender Rötung von Gesicht und Hals ließen die normalen Blutserotonin-Konzentrationen, gemeinsam mit den parallel bestimmten, ebenfalls unauffälligen Tagesmengen der Oxyindolessigsäure-Ausscheidung die Verdachtsdiagnose eines Carcinoid-syndroms weitgehend ausschließen. Die in der klinischen Diagnostik zu erfassenden morphologischen Veränderungen der Dünndarm- und Rectum-Schleimhaut haben nach unseren bioptischen Kontrollen [52, 53] keinen Einfluß auf den Stoffwechsel des 5-Hydroxytryptamin. Wir weisen darauf hin, daß die chronische Enteritis, morphologisch diagnostiziert, in unserem Untersuchungsgut von 160 Fällen sehr selten ist [52].

Bei der akuten und chronischen Hepatitis fand sich in 5 von 29 Fällen eine Verminderung des Blutserotoningehaltes unter einen Wert von 50 μg /ml. Die mittleren Serotoninspiegel zeigten bei der akuten und chronischen Hepatitis keine statistisch beweisbaren Unterschiede, so daß sich eine getrennte Besprechung beider Untergruppen vorläufig erübrigt (Tab. I). Dagegen wurden bei 31 Fällen von Leber-

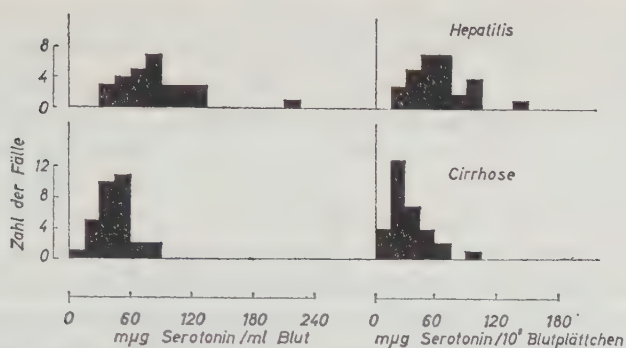


Abb. 3. Serotoningehalt von Blut und Thrombozyten bei Patienten mit Hepatitis und Lebercirrhose.

cirrhose eine Reduktion 21mal beobachtet (Abb. 3). Eine Verminderung der Blutplättchenzahl unter 120 000/cmm sahen wir bei 9 Hepatitis-Kranken und bei 16 Cirrhose-Patienten. Da allein eine stärkere Thrombopenie die 5-Hydroxytryptamin-Konzentration im Blut beeinflusst [35, 72, 74, 95], legten wir für den Vergleich der beiden Gruppen untereinander und mit dem Standardkollektiv größeren Wert auf den Serotoningehalt der Blutplättchen. Bei den Hepatitis-Kranken unterschieden sich nur die Absolutwerte, jedoch nicht die auf 10^8 Thrombozyten umgerechneten 5-Hydroxytryptamin-Konzentrationen von der Norm (Tab. I). Fälle von Lebercirrhose hatten dagegen auch hier eine signifikante Verminderung. Auch zwischen den Gruppen «Hepatitis» und «Lebercirrhose» war der Unterschied des Blut- und Thrombozyten-Serotoningehalts bei der 1%-Überschreitungsgrenze statistisch gesichert. Unter Behandlung mit Glukokortikoiden stiegen die 5-Hydroxytryptamin-Werte von 15 Probanden mit Hepatitis oder Lebercirrhose im Mittel von 64 auf 93 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Blut, bzw. von 49 auf 64 $\mu\text{g}/10^8$ Blutplättchen an. Eine statistische Sicherung der Differenz wäre bei einem größeren Kollektiv Hormonbehandelter Fälle zu erwarten [71].

In zwei Fällen von Verschlaußikterus (Choledochus-Stein bzw. Gallenblasencarcinom) mit Bilirubinwerten von mehr als 15 mg % fanden wir das Blutserotonin mit etwa 30 bzw. 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ stark vermindert. Da mit der biologischen Bestimmung in beiden Fällen keine einwandfreie Dosis-Wirkungs-Kurve aufgestellt werden konnte, vermuteten wir eine Beeinflussung der Serotoninwirkung durch in das Blut über-

getretene Gallenbestandteile. Kontrollversuche ergaben jedoch, daß Bilirubin ($1 - 30 \times 10^{-5}$), Natrium-taurocholat ($1 - 100 \times 10^{-5}$) sowie Acetonextrakte aus menschlicher Galle die Kontraktionen des isolierten Rattenuterus bei Gabe von 5-Hydroxytryptamin nicht sicher hemmten.

Diskussion

Unsere Untersuchungen zeigen, daß von den Fällen mit Erkrankungen der Verdauungsorgane nur bei Patienten mit Carcinomen, im Zustand nach Magenresektion oder mit Lebercirrhose signifikante Veränderungen der 5-Hydroxytryptamin-Konzentration im Blut und in den Thrombozyten gefunden werden. Bei Kranken mit diffusen Schleimhautveränderungen des Magens (Gastritis) bzw. des Dickdarms (Colitis ulcerosa), chronischen Diarrhoen und peptischen Ulcera entsprechen die Werte dem Durchschnitt eines größeren Vergleichskollektivs. Für die akute und chronische Hepatitis ist die ermittelte Verminderung der Serotoninspiegel noch nicht beweisend.

Der reduzierten 5-Hydroxytryptamin-Konzentration von Blut und Thrombozyten könnten gestörte Ernährungs- und Resorptionsbedingungen, metabolische Veränderungen in der Magen- und Darmschleimhaut oder in der Leber sowie Alterationen des Thrombozyten-Stoffwechsels zu Grunde liegen. Die Entstehung des Serotonin findet fast selektiv in den Verdauungsorganen statt. Die erste Stufe der Tryptophan-Oxydation soll spezifisch im enterochromaffinen Gewebe erfolgen [19, 20, 80]. Die anschließende Umwandlung in 5-Hydroxytryptamin durch das mit der DOPA-Decarboxylase identische Ferment 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase unter Mitwirkung von Pyridoxalphosphat [12, 15, 33, 87, 90] findet dagegen auch in anderen Organen, vor allem in der Leber und der Niere statt.

Unter diesen Voraussetzungen könnte zunächst ein alimentärer Mangel an Tryptophan und/oder Vitamin B₆ ursächlich zu erniedrigten Blutserotoninwerten führen, oder es könnten die «Gelben Zellen» aus anderen Ursachen vermindert Serotonin bilden. Morphologische Veränderungen des Deckepithels von Magen und Dickdarm sind hier allerdings ohne Einfluß. Man könnte vermuten, daß dem Dünndarm die größere quantitative Bedeutung bei der Oxytryptophan- und Serotonin-Bildung zukommt. Diffuse morphologische Alterationen der Dünndarmschleimhaut haben wir jedoch bisher sehr selten gefunden und im hier vorgelegten Untersuchungsmaterial nicht beobachtet. Die

Frage, ob sich mit der spezifischen färberischen Darstellung des chromaffinen Systems noch kausale Beziehungen finden lassen, bleibt vorläufig offen.

Nach unseren Versuchen scheinen vor allem Zusammenhänge des Serotoninstoffwechsels mit der Leberfunktion zu bestehen, wobei sich eine spezifische Störung besonders bei chronisch-degenerativen Erkrankungen auswirkt. Die Hepatitis mit ihrem gestörten Fermenthaushalt der Leber weist im Vergleich zur Cirrhose geringere Veränderungen des 5-Hydroxytryptamin-Blutspiegels auf. Unterschiedliche pathologische Vorgänge beider Krankheiten mit ihren verschiedenen morphologischen Zustandsbildern könnten Ursachen dieser Differenz sein. Da jedoch die Unterschiede des Blut- und Thrombozyten-Serotoningehalts nur graduell sind, könnten gleichartige Stoffwechselstörungen vorliegen, die sich mit zunehmender Dauer der Erkrankung immer stärker auswirken. Der Umsatz des Serotonins läuft nicht nur an den Orten der Entstehung, sondern auch in den Depots, z. B. den Blutplättchen, in Stunden bzw. höchstens einigen Tagen ab (*Erspamer* [29a], *Udenfriend* [88]). Es ist daher unwahrscheinlich, daß vorhandenes 5-Hydroxytryptamin über Wochen gespeichert wird und so eine verminderte Neubildung maskiert. Bei den wahrscheinlich langen Intervallen bis zum Vollbild der Lebercirrhose müssen sich die entsprechenden Funktionsausfälle allmählich einstellen. Die Annahme der Leber-bedingten Bildungsstörung des Amins wird dadurch gestützt, daß anscheinend gleichzeitig auch der Abbau verändert ist. *Donaldson* und Mitarbeiter [22, 23] fanden nach Belastung von Cirrhose-Patienten mit 5-Hydroxytryptophan eine im Vergleich zu Gesunden erheblich gesteigerte Ausscheidung des Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn. Diskutiert wird dabei eine Störung anderer Abbauwege des Serotonins, vor allem von Veresterungsprozessen in der Leber [14, 22, 89]. Im Hinblick auf die verminderten Blutserotoninwerte beim Cirrhose-Kranken könnte die meist normale Oxyindol-essigsäure-Ausscheidung unter Standardbedingungen in gleicher Weise erklärt werden. Die Verminderung der Blutplättchenzahl stellt nach unseren Versuchen keinen entscheidenden Faktor dar, da auch die auf die Thrombozytenzahl umgerechneten 5-Hydroxytryptamin-Konzentrationen bei unserem Krankengut reduziert waren. Dagegen müßte die vorläufig noch offen bleibende Möglichkeit einer Speicherungsstörung in den Blutplättchen durch den Zusatzversuch in vitro (vergl. *Hardisty und Stacey* [34, 35]) noch geprüft werden.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für unsere an Magenresezierten

gewonnenen Untersuchungsergebnisse. In diesem Kollektiv sind die Blutserotoninwerte vor allem bei Fällen mit gleichzeitiger Störung der Leberfunktion vermindert. Der Ausschaltung Serotonin-bildender chromaffiner Zellen durch operative Eingriffe am Magen oder durch eine Dünndarmresektion allein dürfte für den Abfall des Blutserotoninspiegels unter den Normalbereich keine entscheidende Bedeutung zukommen, falls es sich nicht um eine subtotale Entfernung des Darms handelt (vergl. *Erspamer* [28], *Haverback* [37]). Ähnlich wie in der Gruppe der Leberkranken weisen unsere Ergebnisse auch hier auf die Bedeutung des Zeitfaktors hin. Bis zu 2 Jahren nach dem Eingriff fanden wir überwiegend normale Blutserotoninwerte. Inwieweit Störungen der Leberfunktion erst dann in den Aminstoffwechsel eingreifen, läßt sich noch nicht sicher entscheiden. Daneben könnte das Angebot bzw. die Konversion von Tryptophan eine Rolle spielen. Berücksichtigt man ferner, daß im Zustand nach Magenresektion ein manifester oder latenter Mangel an Vitamin B₁₂ bestehen kann, so könnte die verminderte 5-Hydroxytryptamin-Konzentration wie bei der genuinen Perniciosa [35, 72] auch mit auf metabolischen Funktionsstörungen der Blutplättchen beruhen.

In der Gruppe «Carcinome des Magendarmkanals» fanden sich reduzierte Plättchen-Serotoninwerte vor allem in fortgeschrittenen Fällen. Die Tumorkachexie kann jedoch nicht in einen direkten Zusammenhang mit einer Störung des 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsels gebracht werden (vergl. 73). Wertet man die zahlreichen Möglichkeiten beim Zustandekommen eines erniedrigten Blutserotoningehalts, so ist es verständlich, daß der Bestimmung für den Einzelfall keine wesentliche diagnostische Bedeutung zukommt, daß aber die statistische Auswertung eines großen Versuchsmaterials Einblicke in den Stoffwechsel dieses biogenenamins gewährt.

Von Bedeutung sind unsere Ergebnisse ferner für die Bewertung des 5-Hydroxytryptamins als Faktor in der Ulcusgenese. Im Tierversuch lassen sich durch unphysiologisch hohe Dosen Geschwüre am Magen und am Dickdarm erzeugen [36, 39, 93]. Ihre Genese ist unklar, da im Tierexperiment und beim Menschen durch 5-Hydroxytryptamin und seinen Vorläufer die Säureproduktion gehemmt und die Bildung von Schleimstoffen gesteigert werden [6, 37, 38, 69, 75, 80, 91]. Die Fermentaktivität soll jedoch zunehmen [80, 91]. Beim Ulcuspatienten konnten wir eine Störung des Serotoninstoffwechsels weder im Einzelfall noch im Kollektiv nachweisen. Eine Bedeutung von 5-Hydroxytryptamin für peptische Ulcera beim Menschen kann

somit wohl abgelehnt werden. Gleiches trifft auch für die Colitis ulcerosa zu.

In der Pathogenese chronischer Diarrhoen dürfte das Serotonin nach unseren Befunden gleichfalls keine wesentliche Rolle spielen. Eine Ausnahme bildet allein das Carcinoidsyndrom. Hier finden sich regelmäßig pathognomonische Erhöhungen des Blutserotoninspiegels und der Oxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn [28, 60, 77, 78, 84]. Die diagnostische Bedeutung beim malignen Carcinoid erfährt jedoch durch den erstmals von uns publizierten Fall eines metastasierenden Gallenblasencarcinoms mit erhöhtem Blutserotonin und unauffälligem Oxyindolessigsäurewert eine geringe Einschränkung [73]. Über einen biochemisch ähnlichen Fall berichteten kürzlich *Southren* und Mitarbeiter [81]. Oxyindolessigsäure-Bestimmungen mit einfacher qualitativer Farbreaktion [76] scheinen keine hohe Beweiskraft für die Carcinoiddiagnostik zu besitzen. Nachuntersuchungen mit exakter Technik sind erforderlich, nachdem positive Werte auch bei Carcinomen des Magen-Darm-Kanals mitgeteilt wurden [11, 16]. Falsch positive Resultate können auch mit einwandfreier Methodik durch medikamentöse und alimentäre Faktoren, z. B. Bananengenuß, vorgetäuscht werden [1, 3, 18, 55, 85]. Schließlich wurden neuerdings erhöhte Oxyindolessigsäurewerte bei metastasierenden Pankreascarcinomen mit der Struktur des «Gelben Tumors» mitgeteilt [21, 65]. Ob diese Aussage allgemein für das Pankreascarcinom gilt, bedarf weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassung

5-Hydroxytryptamin ist eine pharmakologisch hochaktive physiologische Substanz, die beim Menschen zu einem großen Teil im Magen-Darm-Kanal gebildet wird. Morphologisch diagnostizierte Alterationen des Magen-Darm-Traktes besitzen keinen Einfluß auf die Blutserotoninwerte. Die direkte Bedeutung von Teilresektionen an Magen und Dünndarm erscheint gering. Lang dauernde Erkrankungen der Leber, z. B. die Cirrhose, führen dagegen zu einem nachweisbar gestörten Aminstoffwechsel. Die Bedeutung der einzelnen Faktoren wird diskutiert. Unsere Versuchsergebnisse bilden zugleich eine Grundlage für die biochemisch-diagnostische Abgrenzung des Carcinoidsyndroms.

Summary

5-Hydroxytryptamine is, pharmacologically, a highly active substance. In man it is mainly produced in the GI tract. Morpho-

cologically verified alterations on the GI tract have no influence on the blood level of Serotonin. The immediate effect of partial resections of stomach and small bowel seems to be minimal. On the other hand, disturbances in amine metabolism can be demonstrated in chronic liver disease, e.g. cirrhosis. The importance of the different factors is discussed. The results of our experiments also form the basis for a biochemical differentiation of the carcinoid syndrome.

Résumé

La 5-hydroxytryptamine est une substance physiologique très active, formée en grande partie dans le tractus digestif.

Les altérations morphologiques gastro-intestinales ne modifient pas le taux de la sérotonine sérique; de même, la résection partielle de l'estomac et de l'intestin grêle possèdent peu d'influence immédiat.

En revanche, les affections chroniques du foie, comme la cirrhose, engendrent un désordre sensible du métabolisme de l'amine.

Discussion de la signification des facteurs isolés. Ces recherches forment la base biochimique de la délimitation diagnostique du syndrome carcinoïdien.

Literaturverzeichnis

1. Anderson, J.A.; Ziegler, M.R. and Doeden, D.: Banana feeding and urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid. *Science* 127: 236-238 (1958).
2. Ballerini, G.; Beretta, P. e La Paglia, S.: Il dosaggio della 5-idrossitriptamina emetica in condizioni normali e patologiche. *Ann. dell'Univ. Ferrara, Sezione XII (medicina interna)* 7: 115-152 (1958).
3. Barbeau, A. and Wilkoff, L.J.: Fruits, serotonin, and catechol amines. *Canad. med. Ass. J.* 80: 717-719 (1959).
4. Barkhan, P.: 5-hydroxytryptamine activity of human serum. Values in normal subjects and in some blood coagulation disturbances. *S. Afr. J. med. Sci.* 20: 49-55 (1955).
5. Bigelow, F.S.: Serotonin activity in blood. Measurement in normal subjects and in patients with thrombocythemia hemorrhagica and other hemorrhagic states. *J. Lab. clin. Med.* 43: 759-773 (1954).
6. Black, J.W.; Fisher, E.W. and Smith, A.N.: The effect of precursors of 5-hydroxytryptamine on gastric secretion in anaesthetized dogs. *J. Physiol., Lond.* 146: 10-17 (1959).
7. Borges, F.J.; Merlis, J.K. and Bessman, S.P.: Serotonin metabolism in liver disease. *J. clin. Invest.* 38: 715-719 (1959).
8. Bülbbring, E. and Crema, A.: The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan, and reserpine on intestinal peristalsis in anaesthetized guinea pigs. *J. Physiol., Lond.* 146: 29-53 (1959).

9. *Bülbring, E. and Lin, R.C.Y.*: The action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on peristalsis. *J. Physiol., Lond.* 138: 12 P (1957).
10. *Burn, J.H.; Finney, D.J. and Goodwin, L.G.*: Biological standardization; 2nd ed., pp. 180–186 (Oxford Univ. Press, Lond. 1950).
11. *Buscaino, G.A. e Stefanachi, L.*: Contributo allo studio del metabolismo delle sostanze indoliche. Nota II. Ricerca qualitativa di un metabolita della 5-idrossitriptamina (l'ac. 5-idrossiindolacetico) nelle urine di soggetti portatori di tumori cerebrali o del tubo digerente. *Acta neurol. (Napoli)* 13: 571–577 (1957).
12. *Buxton, J. and Sinclair, H.M.*: Pyridoxal phosphate as a coenzyme of 5-hydroxytryptophan decarboxylase. *Biochem. J.* 62: 27 P (1956).
13. *Cerletti, A. und Konzett, H.*: Spezifische Hemmung von 5-Oxytryptamin-Effekten durch Lysergsäurediäthylamid und ähnliche Körper. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 228: 146–147 (1956).
14. *Chadwick, B.J. and Wilkinson, J.H.*: The formation of 5-hydroxytryptamine-*o*-sulphate by rat liver homogenates. *Biochem. J.* 68: 1 P (1958).
15. *Clark, C.T.; Weissbach, H. and Udenfriend, S.*: 5-Hydroxytryptophane decarboxylase; preparation and properties. *J. biol. Chem.* 210: 139 (1954).
16. *Clerc-Bory, M.; Pachéco, H. et Mentzer, C.*: Sur la nature de l'acide hydroxyindol-acétique des urines des cancéreux. *C. R. Acad. Sci.* 238: 525 (1954).
17. *Clifton, J.A.; Atkinson, M.; Hendrix, T.R. and Ingelfinger, F.J.*: The effect of 5-hydroxytryptamine upon small intestinal motility in man. *J. Lab. clin. Med.* 48: 796 (1956).
18. *Crout, J.R. and Sjoerdsma, A.*: The clinical and laboratory significance of serotonin and catecholamines in bananas. *New Engl. J. Med.* 261: 23–26 (1959).
19. *Dalgliesh, C.E.*: The 5-Hydroxyindoles. *Advanc. clin. Chem.* 1: 193–235 (1958).
20. *Dalgliesh, C.E. and Dutton, R.W.*: The site of formation of 5-hydroxytryptophane. *Biochem. J.* 65: 21 P (1957).
21. *Dengler, H.*: Atypisches Carcinoidsyndrom mit vermehrter Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure bei Pankreascarcinom. *Klin. Wschr.* 37: 1245 (1959).
22. *Donaldson, R.M.; Arabehty, J. and Gray, J.S.*: In vivo studies of 5-hydroxyindole metabolism in patients with hepatic cirrhosis and in rats. *J. clin. Invest.* 38: 933–938 (1959).
23. *Donaldson, R.M. and Gray, S.J.*: The urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid after the administration of serotonin precursor in patients with hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 36: 7 (1959).
24. *Durlach, J.; Quivy, D. et Cachin, M.*: Taux sérique de 5-hydroxy-tryptamine et cirrhose éthylique. *Rev. int. Hépat.* 8: 421–428 (1958).
25. *Erspamer, V.*: Pharmakologische Studien über Enteramin. I. Über die Wirkung von Azetonextrakten der Kaninchenmagenschleimhaut auf den Blutdruck und auf isolierte überlebende Organe. II. Über einige Eigenschaften des Enteramins sowie über die Abgrenzung des Enteramins von den anderen kreislaufwirksamen Gewebsprodukten. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 196: 343–366; 366–391 (1940).
26. *Erspamer, V.*: Il sistema cellulare entero-chromaffine e l'enteramina (5-idrossitriptamina). *Rend. Sci. Farmital* 1: 1–173 (1954).
27. *Erspamer, V.*: Pharmacology of indolealkylamines. *Pharmacol. Rev.* 6: 425 (1954). – Quantitative estimation of 5-hydroxytryptamine in gastrointestinal

- tract, spleen and blood of vertebrates. CIBA foundation symposium on hypertension, pp. 78–84. (J. Churchill, London 1954).
28. *Erspamer, V.*: Klinische Aspekte des extracerebralen 5-Hydroxytryptamins. *Arzneimittel-Forsch.* 8: 571–581 (1958).
 29. *Erspamer, V.* and *Asero, B.*: Identification of enteramine, specific hormone of enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature, Lond.* 169: 800 (1952).
 - 29a. *Erspamer, V.* and *Testini, A.*: Observations on the release and turnover rate of 5-hydroxytryptamine in the gastrointestinal tract. *J. Pharm. Pharmacol.* 11: 618–623 (1959).
 30. *Feldberg, W.* and *Toh, C.C.*: Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) in the wall of the digestive tract. *J. Physiol., Lond.* 119: 352 (1953).
 31. *Feyrter, F.*: Über die diffuse endokrine epitheliale Organe (J.A. Barth, Leipzig 1938). – Zur Pathologie und Klinik des Darmkarzinoides. *Dtsch. med. Wschr.* 1073–1078 (1956). – Zur Frage der Stoffwechselvorgänge im Gelbe-Zellen-Organ und Karzinoid des Magen-Darm-Schlauches. *Wien. klin. Wschr.* 71: 727–731 (1959).
 32. *Gaddum, J.H.*: Tryptamine receptors. *J. Physiol., Lond.* 121: 15 P (1953).
 33. *Gaddum, J.H.* and *Giarmar, N.J.*: Preliminary studies of the biosynthesis of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* 11: 88 (1956).
 34. *Hardisty, R.M.* and *Stacey, R.S.*: 5-Hydroxytryptamine in normal human platelets. *J. Physiol., Lond.* 130: 711 (1955).
 35. *Hardisty, R.M.* and *Stacey, R.S.*: Platelet 5-hydroxytryptamine in disorders of the blood. *J. Haemat.* 3: 292–298 (1957).
 36. *Haverback, B.J.* and *Bogdanski, D.F.*: Gastric mucosal erosions in rat following administration of serotonin precursor, 5-hydroxytryptophane. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 95: 392–393 (1957).
 37. *Haverback, B.J.* and *Davidson, J.D.*: Serotonin and the gastro-intestinal tract. *Gastroenterology* 35: 570–577 (1958).
 38. *Haverback, B.J.*; *Hogben, C.A.M.*; *Moran, N.C.* and *Terry, L.L.*: Effect of serotonin (5-Hydroxytryptamine) and related compounds on gastric secretion and intestinal motility in the dog. *Gastroenterology* 32: 1058–1065 (1957).
 39. *Hedinger, C.* und *Veraguth, F.*: Magengeschwüre bei Ratten unter Behandlung mit 5-Hydroxytryptamin. *Schweiz. med. Wschr.* 1175–1176 (1957).
 40. *Heinkel, K.*: Gastritis, eine häufige Diagnose in der Sprechstunde. *Z. ärztl. Fortbild.* 2: 17–20 (1959).
 41. *Heinkel, K.*: Gastroskopie und Gastrobiopsie bei der Diagnostik des Magenkarzinoms. *Krebsarzt* 14: 413–421 (1959).
 42. *Heinkel, K.*: Histologie der chronischen Gastritis im Biopsiematerial. *Gastroenterologia, Basel* 92: 322–335 (1959).
 43. *Heinkel, K.*; *Elster, K.* und *Henning, N.*: Untersuchungen über die Erkennung der Oberflächengastritis (Ergebnisse bioptischer Kontrollen). *Gastroenterologia, Basel* 83: 259–283 (1955).
 44. *Heinkel, K.*; *Henning, N.* und *Elster, K.*: Untersuchungen über die Fundus-schleimhaut beim Ulcus ventriculi (Ergebnisse bioptischer und klinischer Untersuchungen). *Dtsch. Arch. klin. Med.* 202: 675–691 (1956).
 45. *Heinkel, K.*; *Henning, N.*; *Elster, K.* und *Landgraf, J.*: Über den Wert der histologischen Untersuchung kleiner Biopsiepartikel für die Diagnose diffuser Er-

- krankungen der Fundusschleimhaut des Magens. Dtsch. med. Wschr. 503-506 (1956).
46. Hendrix, T.R.; Atkinson, M.; Clifton, J.A. and Ingelfinger, F.J.: The effect of 5-hydroxytryptamine on intestinal motor function in man. Amer. J. Med. 23: 886 (1957).
 47. Henning, N.: Die chronische Gastritis im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. Gastroenterologia, Basel 92: 307-322 (1959).
 48. Henning, N. und Heinkel, K.: Die Saugbiopsie als Untersuchungsmethode in der Magendiagnostik. Münch. med. Wschr. 832-834 (1955).
 49. Henning, N.; Heinkel, K. und Elster, K.: Ergebnisse bioptischer und gastroskopischer Untersuchungen der Magenschleimhaut bei Ulcus duodeni. Klin. Wschr. 32: 1088-1092 (1954).
 50. Henning, N.; Heinkel, K. und Elster, K.: Ergebnisse bioptischer Untersuchungen bei atrophischer Gastritis. Gastroenterologia, Basel 83: 203-223 (1955).
 51. Henning, N.; Heinkel, K. und Elster, K.: Untersuchungen über die sogenannte «Altersgastritis». Schweiz. med. Wschr. 387-396 (1957).
 52. Henning, N.; Zeitler, G.; Heinkel, K. und Elster, K.: Methoden und vorläufige Ergebnisse der bioptischen Dünndarmuntersuchung. Schweiz. Ges. Gastroenterologie, Genf 1959; Gastroenterologia, Basel (im Druck).
 53. Henning, N.; Zeitler, G. und Neugebauer, J.: Ein Gerät zur Schleimhautbiopsie in tieferen Abschnitten. Dtsch. med. Wschr. 1961-1963 (1959).
 54. Henning, N.; Wolf, F. und Kinzlmeier, H.: Über die Ausnutzung der Nahrung bei Gesunden und Kranken. Zur Methodik der Kalorimetrie des Stuhles. Wissenschaftl. Z. Karl-Marx-Univ. (Leipzig) 4: 445-449 (1954/55).
 55. Holtz, P.: Über den gegenwärtigen Stand der Serotoninforschung. Dtsch. med. Wschr. 681 (1958).
 56. Honet, J.C.; Casey, T.V. and Runyan, J.W.: False-positive urinary test for 5-hydroxy-indolacetic acid due to methocarbamol and mephenesin carbamate. New Engl. J. Med. 261: 188-190 (1959).
 57. Langemann, H.: Oxytryptamin (Serotonin) als neues Hormon, mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehung zum Syndrom des metastasierenden Karzinoides. Schweiz. med. Wschr. 957-961 (1955).
 58. Langemann, H.: Aminoacid decarboxylase and amine oxidase in carcinoid tumor, in 5-hydroxytryptamine; pp. 153-157 (Pergamon Press, London 1958).
 59. Lembeck, F.: 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. Nature, Lond. 172: 910 (1953). – Über den Nachweis von 5-Oxytryptamin (Enteramin, Serotonin) in Carcinoidmetastasen. Arch. exp. Path. Pharmacol. 221: 50 (1954).
 60. Lembeck, F.: Karzinoide. Schweiz. med. Wschr. 943-946 (1956). – Carcinoids and the significance of 5-hydroxytryptamine, in 5-hydroxytryptamine; pp. 147-152 (Pergamon Press, London 1958).
 61. Lembeck, F.: Die Beeinflussung der Darmmotilität durch 5-Hydroxytryptamin. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 265: 567-574 (1958).
 62. Lewis, G.P.: 5-Hydroxytryptamin (London, Pergamon Press 1958).
 63. Lewis, J.H.; Zucker, M.B. and Ferguson, J.H.: Bleeding tendency in uremia. Blood 11: 1073-1076 (1956).
 64. Ludány, G.; Gáti, T.; Szabó, S. und Hideg, J.: 5-Hydroxytryptamin (Enteramin, Serotonin) und die Darmzottenbewegung. Arch. int. Pharmacodyn. 118: 62-69 (1959).

65. McMullen, F.F. and Hanson, H.H.: Excessive urinary 5-hydroxy-3-indole acetic acid in the absence of a metastatic carcinoid. *Circulation* 18: 883-886 (1958).
66. Page, J.H.: Serotonin (5-hydroxytryptamine). *Physiol. Rev.* 34: 563 (1954). – Serotonin (5-hydroxytryptamine); the last four years. *ibid.* 38: 277-335 (1958).
67. Rapport, M.M.: Serum vasoconstrictor (serotonin). V. The presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle. *J. biol. Chem.* 180: 961 (1949).
68. Rapport, M.M.; Green, A.A. and Page, I.H.: Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J. biol. Chem.* 176: 1243 (1948).
69. Schmid, E. und Kinzlmeier, H.: Das Verhalten der Magenazidität und der Motilität im Verdauungstrakt des Menschen bei Infusion von Serotonin. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 236: 51-53 (1959). – Über die Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) auf die Azidität des Magens und die Motilität im Verdauungstrakt. *Gastroenterologia, Basel* 91: 254-265 (1959).
70. Schmid, E.; Scheiffarth, F. and Zicha, L.: Blood-serotonin in rheumatic disease. *Lancet* ii: 354 (1959).
71. Schmid, E.; Scheiffarth, F.; Zicha, L. und Siede, H.: Untersuchungen über die Rolle des 5-Hydroxytryptamin bei allergischen und rheumatischen Erkrankungen sowie über die Beeinflussbarkeit des Blutserotoninspiegels durch ACTH und Glukokortikoide; 7. Tgg. *Dtsch. Ges. Allergieforsch., Lipspringe* 1959; *Z. ges. exp. Med.* (im Druck).
72. Schmid, E.; Stern, J.; Witte, S.; Schricker, K.T. und Henning, N.: Untersuchungen über die Thrombozytenpathologie mit Hilfe der Serotoninbestimmung. *Fol. haemat.* (Frankfurt), (im Druck).
73. Schmid, E.; Witte, S. und Stern, J.: Erhöhung der Serotoninkonzentration im Blut bei Ausschluß eines Carcinoidsyndroms. *Klin. Wschr.* 37: 1073-1078 (1959).
74. Schmid, E.; Witte, S.; Stern, J. und Schricker, K.T.: Untersuchungen über den Serotoningehalt des Blutes bei hämatologischen Erkrankungen. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 65: 181-183 (1959).
75. Schmid, E.; Zicha, L. and Scheiffarth, F.: Gastrointestinal actions of 5-hydroxytryptophan in man. *Nature, Lond.* (in press).
76. Sjoerdsma, A.; Weissbach, H. and Udenfriend, S.: Simple test for diagnosis of metastatic carcinoid (argentaffinoma). *J. amer. med. Ass.* 159: 397 (1955).
77. Sjoerdsma, A.; Weissbach, H. and Udenfriend, S.: A clinical, physiologic and biochemical study of patients with malignant carcinoid (argentaffinoma). *Amer. J. Med.* 20: 520 (1956).
78. Sjoerdsma, A.; Weissbach, H.; Terry, L.L. and Udenfriend, S.: Further observations on patients with malignant carcinoid. *Amer. J. Med.* 23: 5 (1957).
79. Smith, A.N.; Black, J.W. and Fisher, E.W.: Inhibitory effect of 5-hydroxytryptophan on acid gastric secretion. *Nature, Lond.* 180: 1127 (1957).
80. Smith, A.N.; Nyhus, L.M.; Dalgliesh, C.E.; Dutton, C.E.; Lennox, R.W. and Macfarlane, P.S.: Further observations on the endocrine aspects of argentaffinoma. *Scot. med. J.* 2: 24-38 (1957).
81. Southren, A.L.; Warner, R.R.P.; Christoff, N.I. and Weiner, H.E.: An unusual neurologic syndrome associated with hyperserotoninaemia. *New Engl. J. Med.* 260: 1265-1268 (1959).
82. Thorson, Å.; Björck, G.; Björkman, G. and Waldenström, J.: Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to the liver, valvular disease of the

- right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis. A clinical and pathologic syndrome. *Amer. Heart J.* 47: 795 (1954).
83. Udenfriend, S.: Metabolism of 5-hydroxytryptamine, in 5-hydroxytryptamine; pp. 43–49. (Pergamon Press, London 1958).
 84. Udenfriend, S.; Weissbach, H. and Brodie, B.B.: Assay of serotonin and related metabolites, enzymes, and drugs. *Methods of biochem. Analysis* 6: 95–130 (1958).
 85. Waalkes, P.T.; Sjoerdsma, A.; Creveling, C.R.; Weissbach, H. and Udenfriend, S.: Serotonin, norepinephrine, and related compounds in bananas. *Science* 127: 648–650 (1958).
 86. Waldenström, J.: Das Carzinoidsyndrom. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 62: 652–656 (1956). – Clinical picture of carcinoidosis. *Gastroenterology* 35: 565 (1958).
 87. Werle, E. und Aures, D.: Über die Reinigung und Spezifität der DOPA-Decarboxylase. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 316: 55–60 (1959).
 88. Weiner, M. and Udenfriend, S.: Relation of platelet serotonin to disturbances of clotting and hemostasis. *Circulation* 15: 353–357 (1957).
 89. Weissbach, H.; Redfield, B. G. and Udenfriend, S.: Serotonin-*o*-glucuronide: an alternate route of serotonin metabolism. *Fed. Proc.* 17: 418 (1958).
 90. Westermann, E.; Balzer, H. und Knell, J.: Hemmung der Serotoninbildung durch α -Methyl-dopa. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 234: 194–205 (1958).
 91. White, T.T.; MacAlexander, R.A. and Magee, D.F.: Effects of serotonin (5-HT) and serotonin precursor (5-HTP) on gastric secretion in the dog. *Surg. Gynec. Obstet.* 109: 168–172 (1959).
 92. White, T.T. and Magee, D.F.: The influence of serotonin on gastric mucin production. *Gastroenterology* 35: 289–291 (1958).
 93. Wilhelmi, G.: Ulcerogenic effect of 5-hydroxytryptamin on rat stomach and influence of various drugs. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 15: C 83–84 (1958).
 94. Wolf, F.; Kinzlmeier, H.; Henning, N. und Fasold, H.: Über die Ausnutzung der Nahrung bei Gesunden und Kranken. III. Mitteilung. Der Brennwert des Stuhles nach Magenresektion und Gastrektomie. *Gastroenterologia, Basel* 91: 76–88 (1959).
 95. Zucker, M.B.: Serotonin: hematologic aspects. *Progr. Haematol.* 2: 206–224 (1959).

Lebenslauf

Am 21. 8. 1936 wurde ich als Tochter des Dipl. Ing. Walter Seng und seiner Ehefrau Franziska, geb. Jochum in Berlin geboren. Im Jahre 1937 übersiedelte mein Vater nach Mailand (Italien). Dort trat ich im Jahre 1942 in eine deutsche Privatschule ein. Im Schuljahr 1946/47 besuchte ich das deutschsprachige Gymnasium in Brixen (Südtirol). Im Jahr 1947/48 die Handelsschule der Englischen Fräulein in Brixen. Im Winter 1948 trat ich in die Mädchenmittelschule der Ursulinen in Innsbruck ein und blieb dort bis zur Ablegung der Reifeprüfung im Juni 1954.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich mit dem Medizinstudium in Erlangen, bestand im April 1957 das Physikum. Von den klinischen Semestern studierte ich das zweite in Innsbruck, alle übrigen in Erlangen. Am 31. 1. 1961 bestand ich das medizinische Staatsexamen

